CORSO INTEGRATO DI GENETICA
AA 2011/12

Prof Alberto Turco

Martedi 8.11.11

Lezioni 27 e 28

Teorema di Bayes, consanguineità: esercizi sul calcolo dei rischi genetici

Calcolo delle probabilità:

- **Principio di additività**

$$P(A \text{ o } B) = P(A) + P(B)$$

con A e B mutualmente esclusivi

Es. Lancio di un dado. La probabilità di un 2 o di un 3 è: $P(2) + P(3) = 1/6 + 1/6 = 1/3$

- **Principio di indipendenza**

$$P(A \text{ e } B)^{*} = P(A)\,P(B)$$ *P. Congiunte

con A e B eventi indipendenti

Es. Singolo lancio di due dadi. La probabilità di due 6 è: $P(6) \times P(6) = 1/6 \times 1/6 = 1/36$

Se A e B non sono indipendenti:

$$P(A \text{ e } B) = P(A)\,P(B/A)$$

↳ Probabilità condizionale

TABLE 1-1.—RISKS ASSOCIATED WITH SOME COMMON SITUATIONS

EVENT	RISK	SOURCE
Death in 1000-mile U.S. scheduled airplane flight (per passenger)	1 in 625,000	Ref. 34, Ch. 1
Death in auto accident (per U.S. inhabitant per year)	1 in 3700	Ref. 34, Ch. 1
Death from any cause in first year of life (per U.S. liveborn infant)	1 in 46	Ref. 23, Ch. 1
Being bitten by dog in New York City (per inhabitant per day)	1 in 107,190	Ref. 33, Ch. 1
(per inhabitant per year)	1 in 294	Ref. 33, Ch. 1
Having same birthday as a randomly chosen patient (per clinician)	1 in 365	Direct calculation
Epilepsy (per living inhabitant, England and Wales)	1 in 250	Ref. 25, Ch. 1
Death from lung cancer (per British male nonsmoker aged 54–74 per year)	1 in 763	Ref. 14, Ch. 1
(per British male healthy smoker aged 54–74 per year)	1 in 254	Ref. 14, Ch. 1
RISKS ASSOCIATED WITH SOME GENETIC COUNSELING SITUATIONS		
Trisomy 21 (per birth)	1 in 500	Ref. 5, Ch. 1
(recurrence risk)	1 in 45	Ref. 29, Ch. 1
Major congenital heart malformation	1 in 250	Ref. 5, Ch. 1
(per birth)	1 in 120	Ref. 35, Ch. 15
(recurrence risk)	1 in 25	Ref. 4, Ch. 1
Cystic fibrosis of the pancreas (per birth, in Caucasians)	1 in 2448	Ref. 1, Ch. 1
(recurrence risk, all races)	1 in 4	Direct calculation, assuming autosomal recessive inheritance
Cleft palate (per birth)	1 in 1000	Ref. 5, Ch. 1
(recurrence risk)	1 in 50	Ref. 4, Ch. 1

Murphy. E. Principles of genetic Counseling, UHL, 1988.

Teorema di Bayes

Da Wikipedia, l'enciclopedia libera.

Il **teorema di Bayes**, proposto da Thomas Bayes, deriva da due teoremi fondamentali delle probabilità: il teorema della probabilità composta e il teorema della probabilità assoluta.

Considerando un insieme di alternative $A_1, A_2, \ldots A_n$ (partizione dello spazio degli eventi) si trova la seguente espressione per la probabilità condizionata:

$$P(A_i|E) = \frac{P(E|A_i)P(A_i)}{P(E)} = \frac{P(E|A_i)P(A_i)}{\sum_{j=1}^{n} P(E|A_j)P(A_j)}$$

Il teorema viene presentato nel 1763 nell'articolo *Essay Towards Solving a Problem in the Doctrine of Chances* di Thomas Bayes, pubblicato postumo in *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*.

Alcuni anni dopo (nel 1774) viene formulato da Pierre Simon Laplace che probabilmente non era a conoscenza del lavoro di Bayes.

L'importanza di questo teorema per la statistica è tale che la divisione tra le due scuole (statistica bayesiana e statistica frequentista) nasce dall'interpretazione che si dà al teorema stesso.

Le applicazioni del teorema sono innumerevoli, come ad esempio nella realizzazione di sistemi di filtraggio impiegati nella lotta contro lo spam.

Thomas Bayes

Da Wikipedia, l'enciclopedia libera.

Thomas Bayes (Londra, 1702 – Tunbridge Wells, 17 aprile 1761) è stato un matematico e ministro presbiteriano britannico. Deve la sua fama ai suoi studi nel campo della matematica e della filosofia; sulla probabilità condizionata, pubblicato postumo nel 1763.

Di lui sono note le seguenti pubblicazioni:

- *Divine Benevolence, or an Attempt to Prove That the Principal End of the Divine Providence and Government is the Happiness of His Creatures* (1731)
- *An Introduction to the Doctrine of Fluxions, and a Defence of the Mathematicians Against the Objections of the Author of the Analyst* (1736)
- *Essay Towards Solving a Problem in the Doctrine of Chances* (1763, pubblicato postumo in *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*)

È sepolto nel cimitero Bunhill Fields di Londra.

T. di Bayes

Thomas Bayes (1702-61)

- Determinare p. a priori per ciascuna ipotesi
- Modificare qs p. sulla base di altre osservazioni ("condizionali")
- Ottenere p. congiunte per ciascuna ipotesi
- Ottenere p. a posteriori (finale o relative) da usare per scopi predittivi (stima dei rischi)

→ Il grande valore del t.B. è che si può usare x determinare il rischio in molte ≠ situazioni, senza bisogno di test di significatività né intervalli di confidenza

Teorema di Bayes

Probabilità	Evento A	Evento nonA
P. PRIORI	p(A)	p(non A) =1
P. CONDIZIONALE (Evento B " C)	p(B/A) p(C/A)	p(B/non A) p(C/non A)
P. CONGIUNTA p(A e B) p(A e B e C ...)	p(A)p(B/A)	p(nonA)p(B/nonA)
P. POSTERIORI (FINALE) (RELATIVA)	p(A/B) (*)	p(nonA/B)

(*) $$\frac{p(A)\,p(B/A)}{[p(A)\,p(B/A)] + [p(nA)\,p(B/nA)]}$$

Possibili applicazioni del teorema di Bayes in genetica medica

1) Eredità autosomica dominante
   - ridotta penetranza (es. Rb)
   - esordio tardivo (es. HD)

2) Eredità diaginica (es. DMD)

3) Eredità autosomica recessiva (es. CF)

T.di Bayes e Corea di Huntington

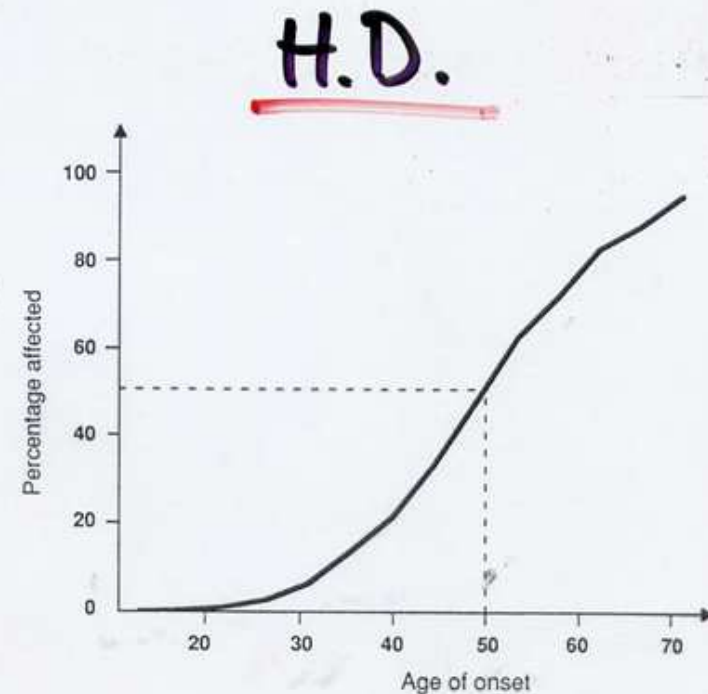
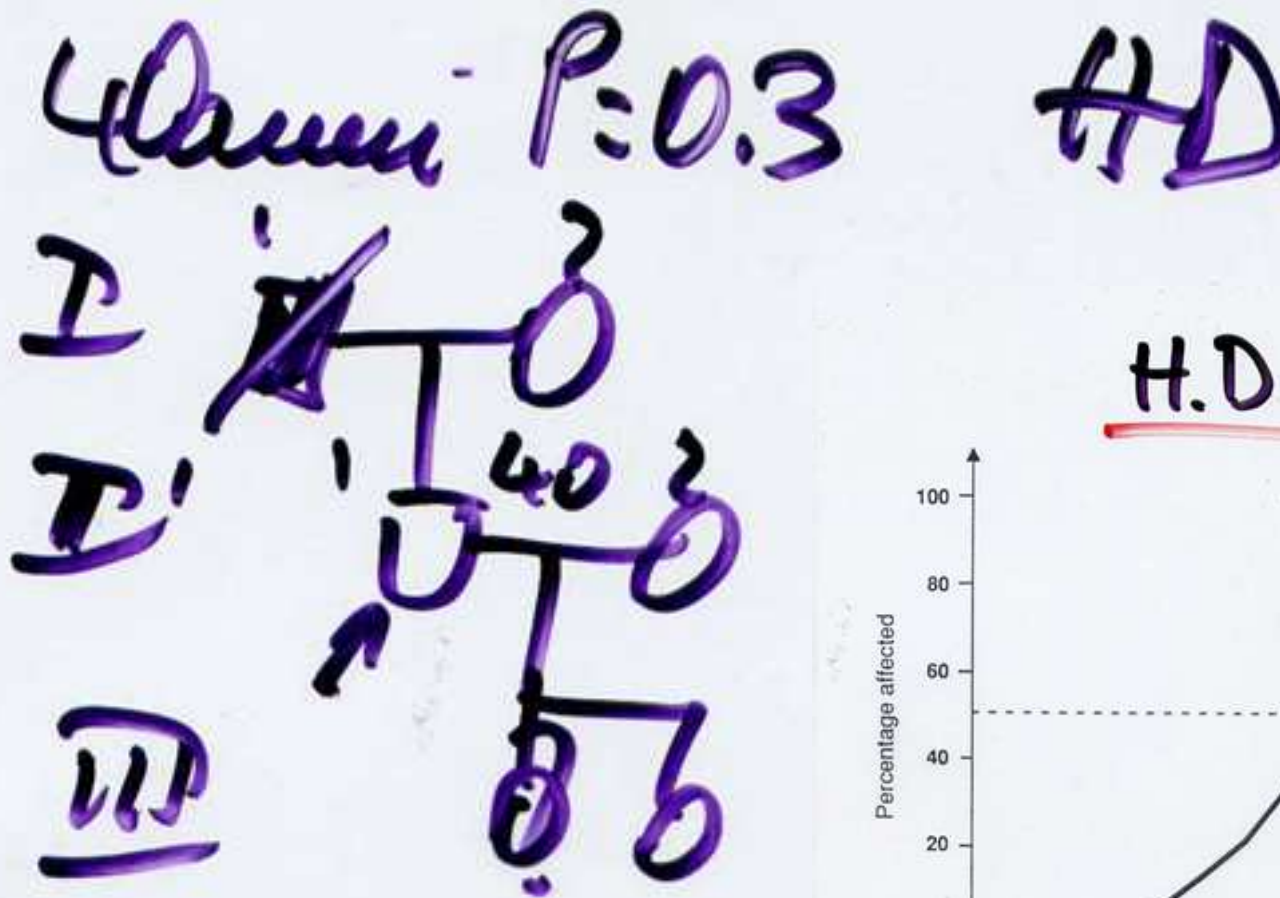
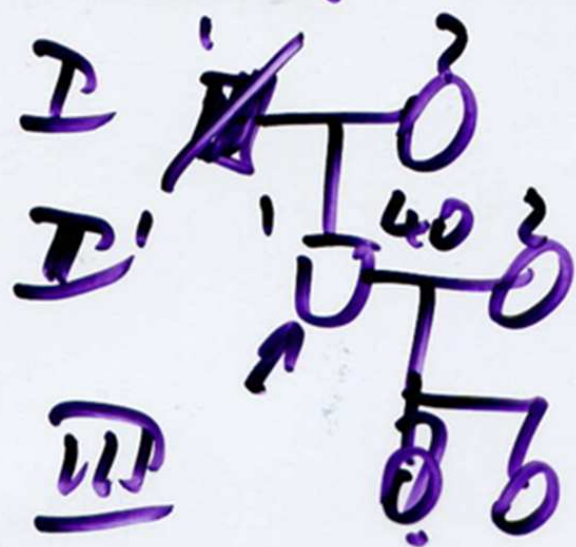



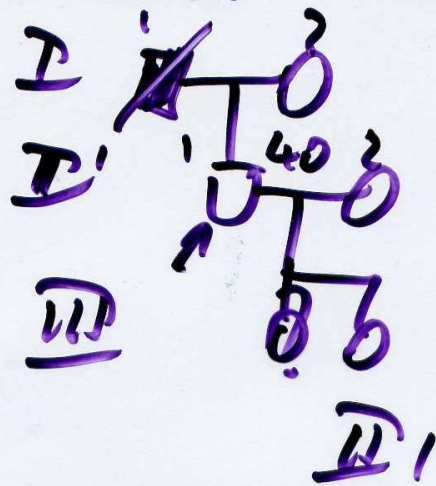
Fig. 20.5
Graph showing age of onset in years of clinical expression in Huntington's disease heterozygotes. Approximately 50% show clinical signs or symptoms by age 50 years. (Data from Newcombe R G 1981 A life table for onset of Huntington's chorea. Ann Hum Genet 45: 375–385.)

III 1

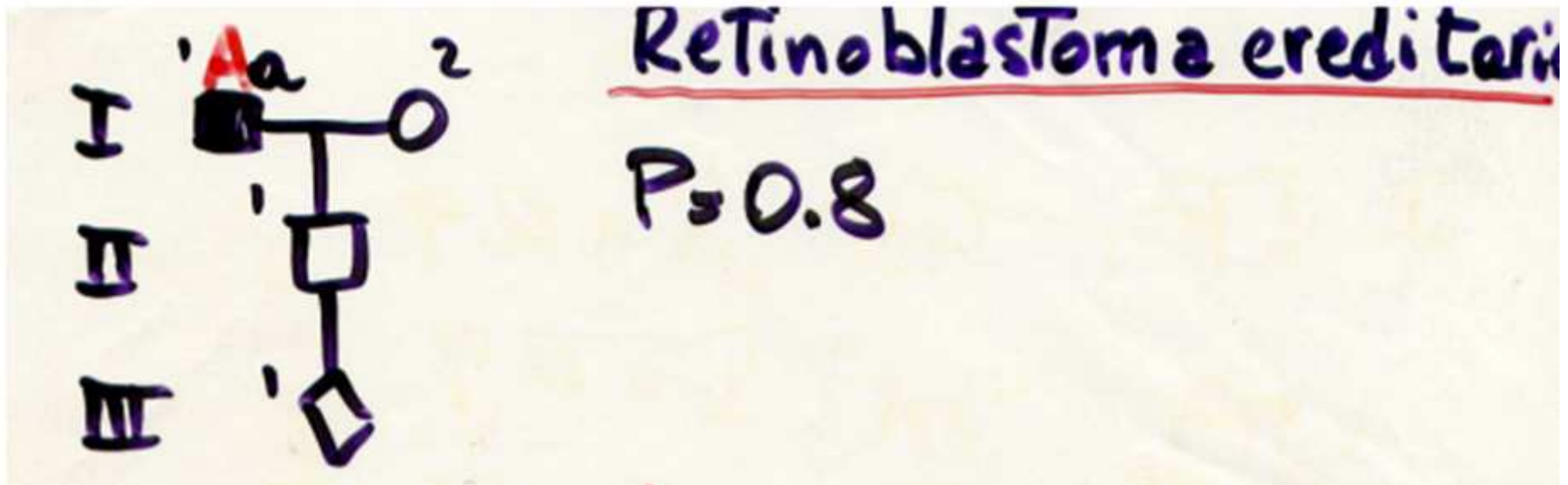
	Ae	ee
Parini	1/2	1/2

III 1

	Ae	ee
Primi	1/2	1/2
Cond. 40 anni	0.7 7/10	1

III 1

	Ae	ee
Parini	1/2	1/2
Cond. 40 anni NA	0.7 7/10	1
Cong.	7/20	1/2 = 10/20 (17/20)

Prob. $\frac{7/20}{17/20} = 0.41 = 41\%$

T.Bayes e retinoblastoma ereditario

	II 1 Aa		II 1 aa	
P. mini	1/2	0.5	1/2	0.5
P. cond. (II 1 sano)	1/5	0.2 (1−P)	1	

P. congiunta 1/10 0.1 $\quad$ 1/2 = 5/10 0.5 (0.6)

P. finale $\frac{0.1}{0.6}$ = 17% = 1/6

Retinoblastoma ereditario

I 1 Aa — 2

II 1

III 1

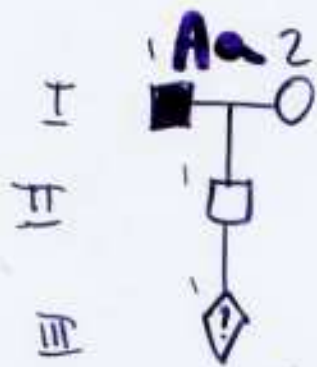
P = 0.8

	II1 Aa		II1 aa	
P. priori	1/2	0.5	1/2	0.5
P. cond. (II1 sano)	1/5	0.2 (1−P)	1	
P. congiunta	1/10	0.1	1/2 = 5/10	0.5 (0.6)
P. finale	$\frac{0.1}{0.6} = 17\% = 1/6$			

Probabilità che III1 si ammali:

$$\frac{1}{6} \times \frac{1}{2} \times P = \frac{1}{6} \times \frac{1}{2} \times \frac{8}{10} = \frac{8}{120} = \sim 7\%$$

PENETRANZA INCOMPLETA (P)

$P < 1$

	II1 E2	II1 non E2
P	$1/2$	$1/2$
C	$(1-P)$	1
J	$\frac{1-P}{2}$	$\frac{1}{2}$
F	$\boxed{\frac{1-P}{2-P}}$	

Rischio per III1 :

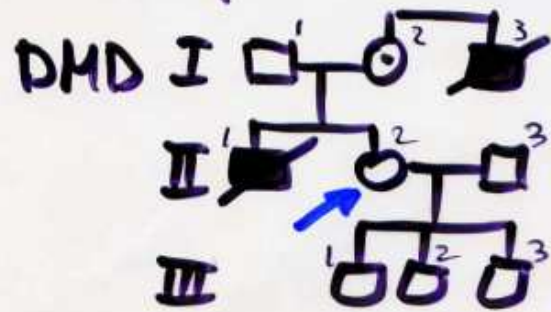
$$\frac{1-P}{2-P} \times \frac{1}{2} \times P = \frac{P(1-P)}{2(2-P)} = \boxed{\frac{P-P^2}{4-2P}}$$

Table 3.2

1 Penetrance (P)	2 Probability that II1 is heterozygous $\frac{1-P}{2-P}$	3 Probability that III1 will be heterozygous $\frac{1-P}{2-P} \times \frac{1}{2}$	4 Probability that III1 will be affected $\frac{P-P^2}{4-2P}$
0.1	0.474	0.237	0.024
0.2	0.444	0.222	0.044
0.3	0.412	0.206	0.062
0.4	0.375	0.188	0.075
0.5	0.333	0.167	0.083
0.6	0.286	0.143	0.086
0.7	0.231	0.116	0.081
0.8	0.167	0.084	0.067
0.9	0.091	0.046	0.041

See Example 2 (Fig. 3.2). In column 4 values are given for the probability that an affected child will be born to a clinically normal parent who is at 50 per cent prior risk of being heterozygous. Reproduced in part from Pauli and Motulsky[2] with permission of the authors and editor.

I. Young. Genetic risk calculations. OUP

DMD I
II
III

Quale è il genotipo di II2 ?

	II2 portatrice (Ipotesi A)	II2 non portat. (Ipotesi non-A)
P. Priori	$P(A) = 1/2$	$P(NA) = 1/2$
P. Condizionale (Evento B = 3 maschi sani)	$P(B/A) = (1/2)^3 = 1/8$	$P(B/NA) = 1$
P. Congiunta	$1/2 \times 1/8 = 1/16$	$1/2 = 8/16$ (denominatore!)

(NB Somma p. congiunte $= 1/16 + 1/2 = 1/16 + 8/16 = 9/16$)

P. Posteriori (Finale P(A/B))	$\frac{1/16}{9/16} = 1/9$	$\frac{8/16}{9/16} = 8/9$

Quindi la probabilità finale che II2 sia portatrice del gene DMD è di 1/9 (~ 11%)

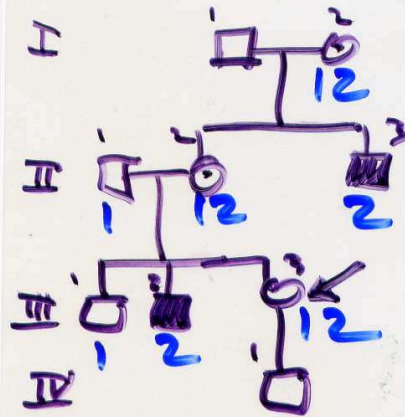
Table 11.7 *Distribution of SCK levels in controls and carriers (unpublished data)*

SCK	Controls		Carriers		h
	No.	% (Y_1)	No.	% (Y_2)	(Y_1/Y_2)
11–30	26	13.0	5	4.0	3.25
31–50	112	56.0	15	12.0	4.67
51–70	47	23.5	9	7.2	3.26
71–90	6	3.0	20	16.0	0.19
91–110	3	1.5	18	14.4	0.10
111–170	6	3.0	14	11.2	—
> 170	0	0.0	44	35.2	—
Total	*200*	*100.0*	*125*	*100.0*	—

I

II

III

IV

$\theta = 0.05$

CPK = 40U

56% NC

12% C

III 3

		Carrier	Non carrier
	P. priori	0.5	0.5
	P. condiz.		
p(B1/A)	(B1) 1° sano	0.5	1
p(B2/A)	CPK = 40U	0.12	0.56
p(B3/A)	genotipo 12 (allele 2)	0.95	0.05
	P. congiunta	0.0285	0.014 (0.0425)

P. finale $\frac{0.0285}{0.0425}$

$= 0.67$

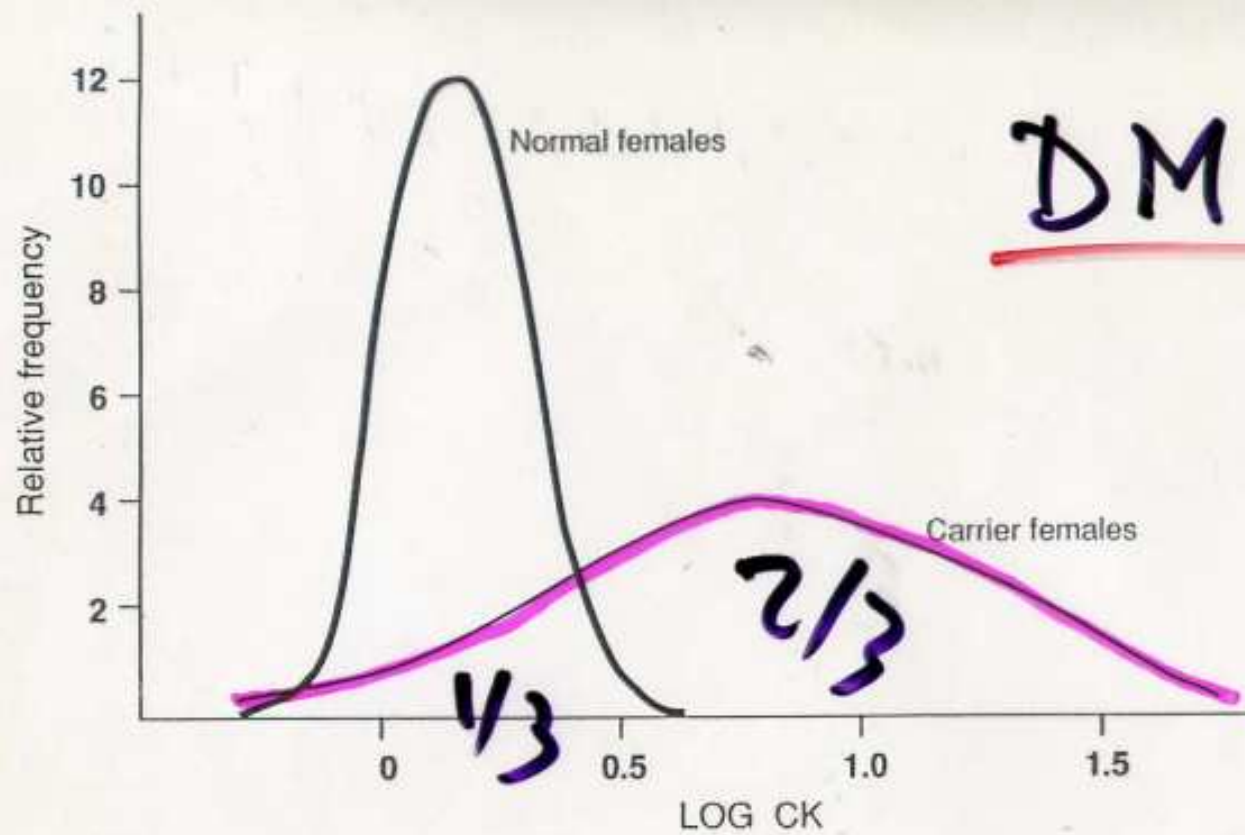
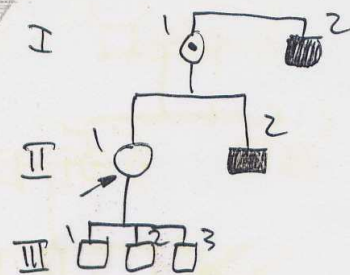



Fig. 19.1
Creatine kinase levels in obligate carrier females of Duchenne muscular dystrophy and women from the general population. (Adapted from Tippett P A, Dennis N R, Machin D, Price C P, Clayton B E 1982 Creatine kinase activity in the detection of carriers of Duchenne muscular dystrophy: comparison of two methods. Clin Chim Acta 121: 345–359.)

DMD

Probabilità	(A) II 1 carrier		(non A) II 1 non carrier	
• PRIORI	1/2	p(A)	1/2	p(nA)
• CONDIZIONALE 3 figli sani (B)	1/8	p(B/A)	1 (*)	p(B/nA)
• CONGIUNTA	1/16	p(A)p(B/A)	1/2 = 8/16	p(nA)p(B/nA) (9/1

$1/16$ $8/16$ (tot: 9/16)

ODDS (pronostico): **1 a 8** a favore di A

PROBABILITÀ: **1 su 9 = 1/9**

• FINALE $\frac{1}{16} \times \frac{16}{9} = \frac{1}{9}$

(*) $(1-\mu)$ $\mu < 1/1000$

NB: somma p. condizionali ≠ 1 (non si possono convertire in %)
Si convertono perciò in p. posteriori, mediante normalizzazione

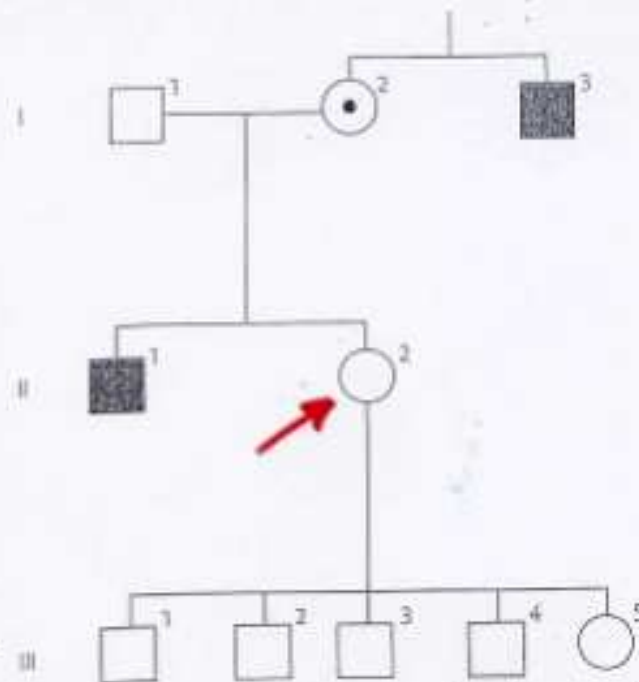



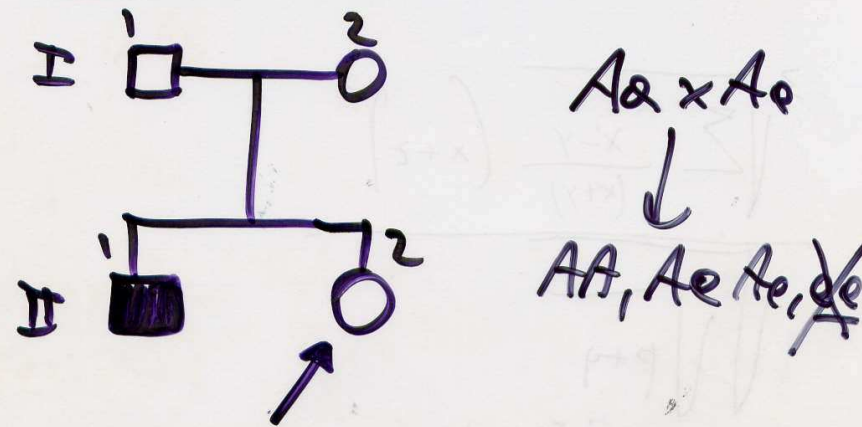
Fig. 13.13 Part of a pedigree showing two males with non-specific X-linked mental retardation.

TABLE 13.5 Bayesian calculation for family shown in Figure 13.13

	II2 carrier	II2 not a carrier
Prior probability	$^1/_2$	$^1/_2$
Conditional probability		
4 unaffected sons	$(^1/_2)^4 = 1/16$	$1^4 = 1$
Joint probability	$^1/_{32}$	$^1/_2$
Odds	1 to	16

The posterior probability that II2 is a carrier = $(^1/_{32})/[(^1/_{32}) + (^1/_2)]$ = 1 in 17.

Therefore the prior probability that III5 is a carrier = 1 in 34.

Teorema di Bayes e screening per fibrosi cistica

II2, Giovanna si sottopone al Test del DNA per la ricerca delle mutazioni più frequenti nel gene CFTR. Tale test ha una sensibilità dell'85%.

Il Test risulta negativo.

Quale è il rischio finale per Giovanna di essere portatrice?

Giovanna

	Portatrice		Non portatrice	
P. priori	2/3	0.67	1/3	0.33
P. condiz. (test negativo)	15/100	0.15	1	
P. congiunta		0.1		0.33 (0.43)
P. posteriori		$\frac{0.1}{0.43} = 0.23$		

Il test negativo ha permesso di ridurre di quasi 3 volte il rischio di essere portatrice

CF Test S = 0.9

	C	NC	C	NC
Priori	2/3 (67%)	1/3	1/25 (4%)	24/25
Condiz. (Test neg.)	1/10	1	1/10	1
Congiunte	2/30	1/3 10/30 (12/30)	1/250	240/250 (241)
Finale	2/12 1/6 (17%)		1/241 (0.4%)	

AZIENDA OSPEDALIERA
ISTITUTI OSPITALIERI DI VERONA

Direttore U.O.
Prof. B.M. Assael
*
Segreteria
M.Masotto
Tel. 045-8072750
I.Filippi
Tel. 045-8072370
Fax: 045-8072042
*
Studi medici
Dr. G.Cazzola
Tel. 045-8072294
Dr. U.Pradal
Tel. 045-8072293
Dr.ssa M.Ocampo
Tel. 045-8072750
*
Consulenza Genetica e
Screening Neonatale
Dr. C.Castellani
Dr.ssa P.Melotti
Segreteria A. Capodaglio
Tel. 045-8073419/915978
*
Unità semplice di Pediatria
Dr. C.D'Orazio
Tel. 045-8072294
IP L. Longo
Tel. 045-8072372
*
Servizio Dietetico
Dietista: S.Schiavon
Tel..045-8073168
*
Gastroenterologia
Dr. M.Cipolli
Tel. 045-8072293
*
Servizio Psicologia Clinica
Dr.ssa S.Perobelli
Dr.ssa P.Esmanech
Tel. 045-8072286
*
Servizio Sociale
A.S. P.Bortolameazzi
A.S. S.Bonomelli
Tel. 045-8072429
*
Fisioterapia e riabilitazione
respiratoria
Fkt Co. L.M.Cappelletti
Tel. 045-8073162
*
Laboratorio
Fisiopatologia respiratoria
Dr. C.Braggion
Tel. 045-8072294
*
Servizi infermieristici
CS R.Doro
CS S.Ballarin
Tel. 045-8072292/2369
*
Servizio Informatica
P.Iansa
Tel. 045-8073561
*
Laboratorio Pat. Mol.
Dr. G.Cabrini
Dr. A.Bonizzato
Dr.ssa C.Dechecchi
Dr.ssa A.Tamanini
Dr.ssa E.Nicolis,
Dr.ssa P.Melotti

Prot. Verona 23/11/06

AMBULATORIO DI CONSULENZA GENETICA

NOME *DATA DI NASCITA*
NOME *DATA DI NASCITA*
INDIRIZZO

Motivo della consulenza

La sig.ra è 1 cugina di un' affetta da Fibrosi Cistica ora deceduta ed in precedenza seguita presso questo Centro.
Il suo partner il sig. non ha familiarità per fibrosi cistica.
La sig.ra è ora in gravidanza, con U.M. 11/09/06
La coppia chiede di conoscere il proprio rischio di generare figli affetti da fibrosi cistica nella gravidanza in corso e in future eventuali gravidanze.

ACCERTAMENTI ESEGUITI PRESSO IL LABORATORIO DI BIOLOGIA MOLECOLARE DEL CENTRO FIBROSI CISTICA DI VERONA

ΔF508 / G542X / N1303K / W1282X / G551D / 1717-1G>A / R553X / CFTRdel2,3(21Kb) / ΔI507 / 711+1G>T / 3272-26A>G / 3905insT / R560T / 1898-1G>A / S1251N / I148T / 3199del6 / 3120-1G>A / Q552X / 621+1G>T / 3849+10KbC>T / 2183AA>G / 394delTT / 2789+5G>A / R1162X / 3659delC / R117H / R334W / R347P / G85E / 1078delT / A455E / 2143delT / E60X / 2184delA / 711+5G>A

RISULTATO

La sig.ra è risultata negativa per le 36 mutazioni testate
Il sig. è risultato negativo per le 36 mutazioni testate
L'accuratezza analitica è stimata pari a 99%.

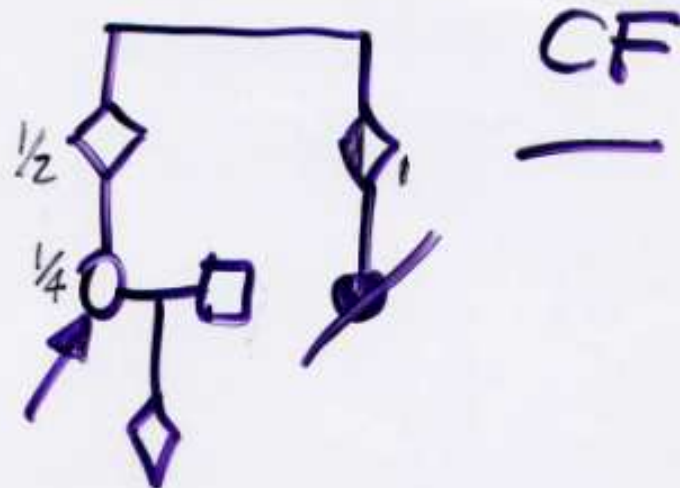
COMMENTO

Non conosciamo le mutazioni di cui era portatrice la parente affetta della sig.ra per cui la negatività all'analisi eseguita è in grado di ridurre solo parzialmente la probabilità della suddetta di essere portatrice di una mutazione del gene della fibrosi cistica. La sua probabilità di essere portatrice passa pertanto da 1 su 4 ad 1 su 20.

Il sig risultato negativo agli accertamenti eseguiti, passa da una probabilità di essere portatore del gene della fibrosi cistica di 1/27 ad una di 1/120
Pertanto per la coppia il rischio di generare figli affetti da fibrosi cistica nella gravidanza in corso è basso, intorno ad 1 su 10000 (1/20 x 1/120 x 1/4).
E' possibile eventualmente un ulteriore approfondimento dell'analisi che potrebbe portare ad un ulteriore abbattimento del rischio eseguendo analisi genetica nella madre e nella zia materna della sig.ra

Azienda Ospedaliera Istituti Ospitalieri di Verona
Piazzale Stefani, 1 37126 VERONA
www.cfcverona.it e-mail: centro.fibrosi.cistica@azosp.vr.it

centro fibrosi cistica
cfc verona

AZIENDA OSPEDALIERA
ISTITUTI OSPITALIERI DI VERONA

La problematica relativa alla consulenza genetica è stata discussa con i consultandi ai quali questo servizio offre disponibilità per ulteriori colloqui ed informazioni qualora ne emergesse la necessità.
(Telefonare alla Segreteria del Servizio di Consulenza Genetica, Centro Fibrosi Cistica Verona - dal lunedì al venerdì - ore 9:00-16:00 Tel. 045-8123419).
Distinti saluti

Cordiali saluti

Medico Genetista
Dr. Carlo Castellani

Copie per :
-Sig.
-Archivio del Servizio di Consulenza Genetica, Centro Fibrosi Cistica, Verona

Azienda Ospedaliera Istituti Ospitalieri di Verona
Piazzale Stefani, 1 37126 VERONA
www.cfcverona.it e-mail: centro.fibrosi.cistica@azosp.vr.it

Berenice
?
Tolomeo I
Tolomeo
II
Arsinoë I
Berenice II
Tolomeo III
Tolomeo IV
Arsinoë III
Tolomeo V
Cleopatra, figlia del re di Siria
Tolomeo
VI
Tolomeo
VII
Cleopatra
II
Tolomeo IX
Cleopatra
III
Tolomeo X
Cleopatra
IV
Cleopatra Selene
Tolomeo XI
Berenice
III
Cleopatra
V
?
Tolomeo
III
Cleopatra
VI
Berenice
IV
Tolomeo
XIV
Tolomeo
XV
Arsinoë
IV
Cleopatra
VII

Gradi di parentela

I 1 Aa — 2 Bb

II 1 1/2 — 2 1/2

III 1 1/4 = 2 1/4

IV ?

$p\ IV_1\ aa = \left(\frac{1}{4} \times \frac{1}{2}\right) \times \left(\frac{1}{4} \times \frac{1}{2}\right) = 1/64$

$p\ IV\ bb =$ " " $= 1/64$

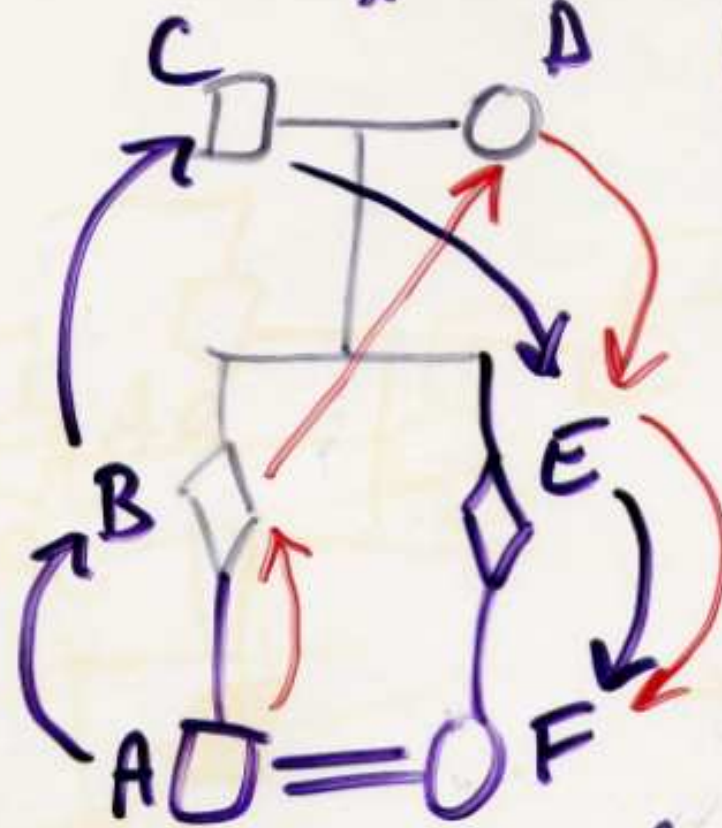
p totale di OZ (aa + bb) = $1/64 \times 2 = \frac{1}{32}$

$\frac{1}{32} \sim 3\%$

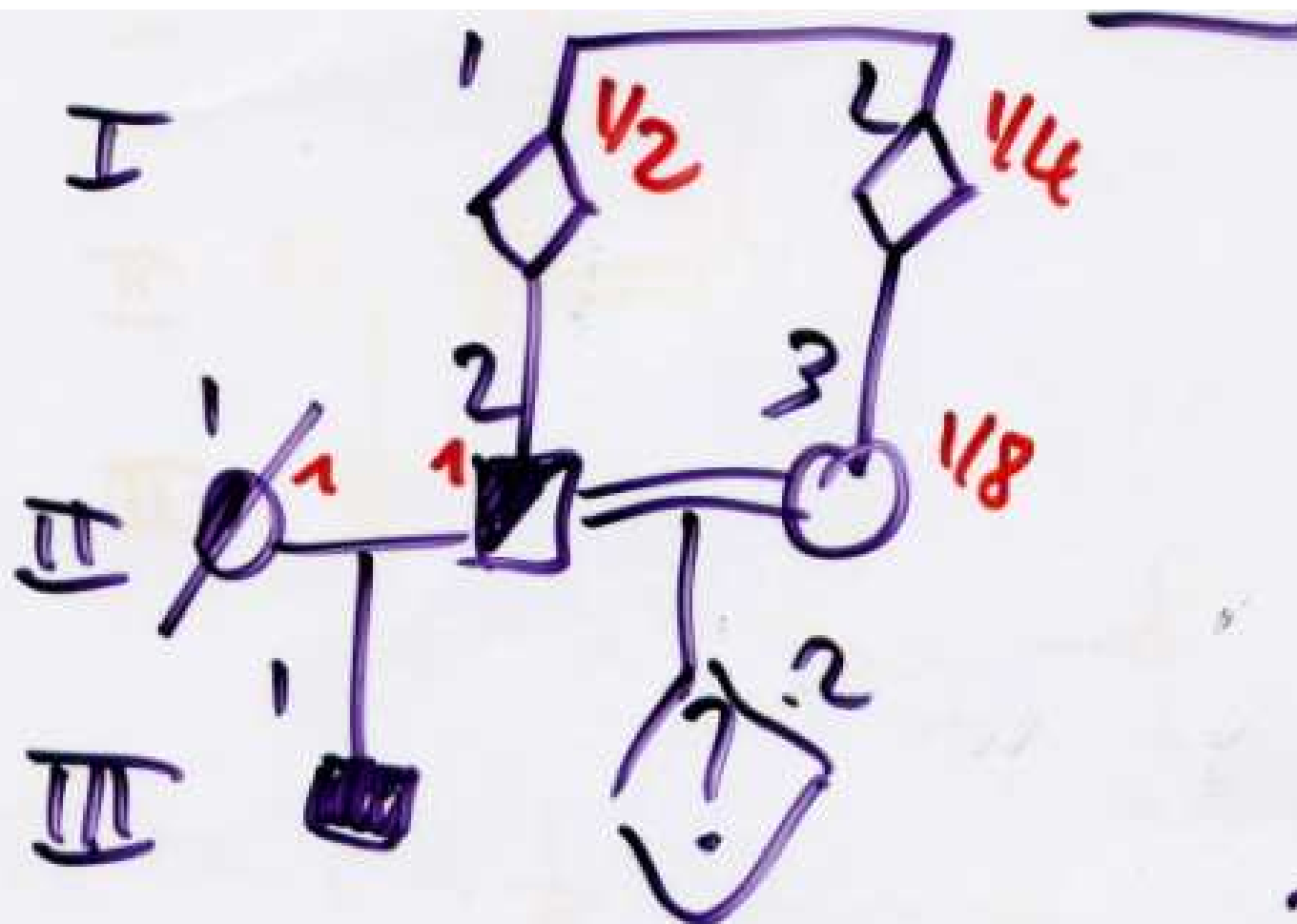
Coeffic. di Parentela (Relazione R)

C D

B E

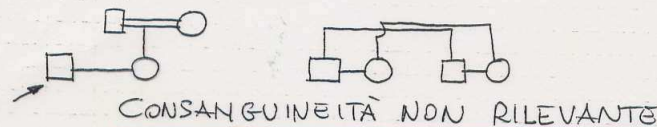
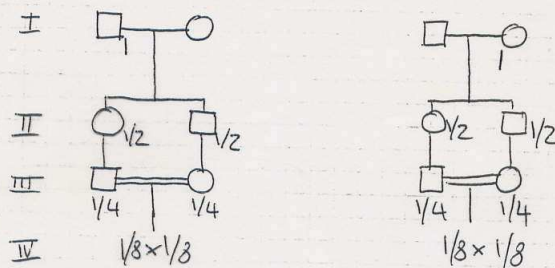
A F

$$A \rightarrow F(C) = (1/2)^4 = 1/16$$

$$A \rightarrow F(D) = (1/2)^4 = 1/16$$

$$R = 1/16 \times 2 = 1/8 \sim 12.5\%$$

I
II
III
1
2
1/2
1/4
2
3
1/8
1
1
1
1
?
2
P III2(aa) = 1 × 1/8 × 1/4 = 1/32

CONSANGUINEITÀ

- Rilevante solo se interessa entrambe le linee parentali

CONSANGUINEITÀ NON RILEVANTE

- Matrimonio tra primi cugini e rischio riproduttivo - anamnesi familiare negativa (es: CONSULENZA DI I° LIVELLO)

$1/64 + 1/64 = 1/32 = 3\%$

Probabilità che un allele patologico recessivo segreghi in "autozigosi" in IV 1

- Rischio empirico aggiuntivo di natimortalità e difetti congeniti $\simeq 3\%$

- Tale rischio si somma a quello "di specie", che è di circa il 3%, portandolo al 5-6%